

Praca oryginalna

Odpowiedzi oddechowe na stymulację CO₂ u chorych na obturacyjny bezdech senny z przewlekłą hiperkapią**Respiratory responses to CO₂ stimulation in hypercapnic patients with obstructive sleep apnea syndrome**Monika Franczuk¹, Leszek Radwan¹, Robert Pływaczewski², Paweł Śliwiński²,
Piotr Boros¹, Stefan Wesołowski¹

Z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹Zakład Fizjopatologii Oddychania — kierownik: dr hab. med. S. Wesołowski²Zakład Diagnostyki i Leczenia Niewydolności Oddychania — kierownik: prof. dr hab. med. P. Śliwiński

Summary: Obstructive sleep apnea can be associated with daytime chronic hypercapnia in some patients, but the prevalence of the phenomenon is highly variable in the published literature. The most often it is found in patients with coexisting COPD. There is also an evidence of persisting hypercapnia in OSA patients without other respiratory disease. In previous studies lung function impairment, obesity, gender, severity of OSAS have been considered to contribute to daytime hypercapnia. Several studies demonstrated that the defect in control of breathing can play a role in the development of chronic hypercapnia in patients with OSAS.

The aim of the study was to estimate respiratory responses to hypercapnic stimulation in patients with OSAS and chronic daytime hypercapnia. Material consisted of 38 patients with OSAS and chronic hypercapnia (COPD was present in 24 – group B, “pure” OSA in 14 – group A) and 40 normocapnic OSA patients (group C). Lung function testing, blood gases and chemical control of breathing tests were performed in all of them before initiating therapy with nCPAP. Diagnosis of OSAS was stated with standard polysomnography and AHI was similar in mentioned groups. Results: Respiratory responses to hypercapnic stimulation were significantly lower in hypercapnic patients (A 10.6 ± 4.6 ; B 9.5 ± 5.6) in opposition to normocapnics (C 23.3 ± 14.0 l/min/kPa). In all studied patients PaCO₂ level significantly correlated with respiratory responses to hypercapnic stimulation ($r = -0.61$), lung function indices (VC $r = -0.69$ and FEV₁ $r = -0.71$), mean SaO₂ during sleep ($r = -0.68$), and BMI ($r = 0.49$), but not with the factors like age, AHI or minimal SaO₂ during sleep. Analysis with multiple regression revealed that hypercapnic drive, mean SaO₂ during sleep, FEV₁ and BMI were the best predictors of hypercapnia in studied group, being responsible for 72% of the total variance in PaCO₂ in our OSA patients ($R^2 = 0.72$; $p < 0.0001$).

Conclusion: predisposition to daytime hypercapnia in our OSA patients was related to diminished chemosensitivity to CO₂, mean desaturation during sleep, the severity of obesity and impairment of lung function mainly due to coexisting COPD.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006; 74: 383–390**Key words:** obstructive sleep apnea, hypercapnia, control of breathing**Wstęp**

U części chorych na obturacyjny bezdech senny (OBS) obserwuje się cechy hipowentylacji pęcherzykowej z przewlekłą hiperkapią. Dane dotyczące częstości tego zjawiska są rozbieżne i wahają się w piśmiennictwie od 11% do 43% [1–5]. Zdecydowanie częściej hiperkapnia pojawia się, gdy obturacyjny bezdech senny jest skojarzony z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [3,5–7].

Wśród wielu mechanizmów patogenetycznych przewlekłej hiperkapni w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego dyskutuje się między innymi wpływ zmienionej kontroli oddychania. Upośledzona reakcja na bodźce chemiczne może predysponować chorych na OBS do rozwoju hiperkapni. Rozważano także udział innych czynników pre-

dysponujących chorych na OBS do przewlekłej hiperkapni, takich jak ciężkość zaburzeń oddychania w czasie snu, otyłość, płeć męska i spożywanie alkoholu [2,5,7–9].

Celem pracy była ocena odpowiedzi oddechowych na stymulację hiperkapniczną u chorych na OBS z przewlekłą hiperkapią w porównaniu ze wskaźnikami kontroli oddychania u chorych z prawidłowymi wynikami gazów we krwi. Przedmiotem analizy były także czynniki usposabiające do rozwoju przewlekłej hiperkapni u chorych na OBS.

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiło 78 chorych na OBS, diagnozowanych w Pracowni Snu Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, w tym 38 pacjentów

z przewlekłą hiperkapnią. Pacjentów włączonych do badania podzielono na trzy grupy: OBS z przewlekłą hiperkapnią i prawidłową czynnością płuc (A), OBS ze współistniejącym POChP i hiperkapnią (B) oraz OBS z normokapnią i prawidłową czynnością płuc (C). Wszyscy chorzy włączeni do analizy byli badani przed zastosowaniem leczenia CPAP i/lub tlenem. Dane antropometryczne chorych na OBS oraz wyniki badania polisomnograficznego z uwzględnieniem zastosowanego podziału na grupy przedstawiono w tabeli 1.

Obturacyjny bezdech senny rozpoznawano na podstawie wywiadu i badania polisomnograficznego. Fazy snu analizowano zgodnie z powszechnie stosowaną klasyfikacją [10].

U wszystkich chorych wykonano badanie spirometryczne z wykorzystaniem aparatury MasterScreen firmy Jaeger. Oznaczenie gazów oddechowych przeprowadzano za pomocą badania arterializowanej krwi kapilarnej płata ucha.

Testy kontroli oddychania przeprowadzono za pomocą skomputeryzowanego zestawu firmy MES do badań chemicznej kontroli oddychania oraz kap-

nografu i pulsoksymetru [11]. Odpowiedzi oddechowe na stymulację hiperkapniczną oceniano w teście oddychania zwrotnego zmodyfikowaną metodą Reada [12,13]. Oddychanie zwrotne (*rebreathing*) odbywało się do worka plastikowego o pojemności około 6 l, wypełnionego mieszaniną gazową (7% CO₂ w tlenie), zapewniającą warunki hiperoksji. Zastosowany program komputerowy umożliwiał wyliczanie z każdego oddechu zależności pomiędzy wentylacją minutową i ciśnieniem okluzji (P0.1) a PETCO₂ w trzech postaciach:

1. nachylenie linii odpowiedzi (*slope*) – $\Delta V / \Delta \text{PET}_{\text{CO}_2} \text{ l/min/kPa}$ i $\Delta \text{P0.1} / \Delta \text{PET}_{\text{CO}_2} \text{ cmH}_2\text{O/kPa}$, wyrażające czułość układu regulacji oddychania,
2. intercept – punkt przecięcia linii z osią PETCO₂ (kPa), który wyraża próg pobudliwości układu regulacyjnego, oraz
3. bezwzględna wartość wentylacji minutowej (l/min) i ciśnienia okluzji (cmH₂O) w stałym punkcie 8 kPa PETCO₂.

Wyniki

Badania czynnościowe układu oddechowego, gazy krwi i BMI

Analiza wyników badań czynnościowych w poszczególnych grupach chorych na OBS wykazała, że średnie wartości wskaźnika Tiffenau, pojemności życiowej i FEV₁ były najniższe w grupie B – chorych z hiperkapnią i współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (tab. 2).

Cechy obturacji łagodnego stopnia stwierdzono u 4 chorych z tej grupy, obturację umiarkowaną – u 15, i ciężką – u 5 chorych. Średnie wartości wskaźników czynności płuc chorych w grupie A (chorzy z OBS i hiperkapnią) i w grupie C (OBS z normokapnią) były prawidłowe. W całej badanej grupie wykazano istnienie znamienych korelacji między PaCO₂ a spirometrycznymi wskaźnikami czynności płuc (VC% w. nal. $r = -0,75$; FEV₁% w. nal. $r = -0,76$) (ryc. 1).

W obydwu hiperkapnicznym grupach stwierdzano podobne obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu, różniące się znamienie od wyników chorych z normokapnią. U chorych z hiperkapnią obu grup stwierdzono także zwiększone stężenie dwuwęglanów (średnie wartości wynosiły odpowiednio $30,6 \pm 1,6$ i $30,8 \pm 1,6$ mEq/l) (ryc. 1).

U wszystkich badanych chorych stwierdzono znaczne podwyższenie masy ciała w stosunku do wartości należnej. W grupie C średnia wartość wskaźnika masy ciała wynosiła $36,8 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$, w grupach A i B odpowiednio: $41,5 \pm 6,9$ i $43,0 \pm 7,6 \text{ kg/m}^2$.

Tabela 1. Dane antropometryczne i polisomnografia w grupach chorych na OBS z hiperkapnią (A i B) i z normokapnią (C)

Table 1. Anthropometric characteristics and polisomnography data in hypercapnic (A and B) and normocapnic OSA patients (C)

| | A (n=14) | B (n=24) | C (n=40) |
|-----------------------------|-------------|-------------|-----------|
| Wiek (lata) Age (yrs) | 50,6±6,8 | 52,8±12,3* | 46,2±8,3 |
| Płeć K/M Sex F/M | 4/10 | 2/22 | 1/39 |
| BMI (kg/m ²) | 41,5±6,9** | 43,0±7,6*** | 36,8±5,6 |
| AHI (1/h) | 44,8±25,9 | 53,9±25,4 | 54,0±23,2 |
| T 90 (%) | 88,6±23,1** | 86,1±24,1** | 57,8±30,4 |
| SaO ₂ śr. (mean) | 80,2±8,2*** | 79,1±7,7*** | 89,0±4,1 |
| SaO ₂ min (min) | 59,6±11,5 | 59,4±11,4 | 64,5±13,7 |

BMI – wskaźnik masy ciała / BMI – body mass index

AHI – wskaźnik bezdechu / AHI – apnea-hypopnea index

T90 % – czasu snu z SaO₂ <90% / T90 – sleep time with SaO₂ <90%

SaO₂ śr – średnia saturacja w czasie snu / SaO₂ mean – mean oxygen saturation during sleep

SaO₂ min – najniższa saturacja w czasie snu / SaO₂ min – minimal oxygen saturation during sleep

Grupy A i B były porównane z grupą C / Groups A and B were compared with group C

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabela 2. Wskaźniki czynności płuc i gazy krwi w grupach chorych na OBS z hiperkapnią (A i B) i z normokapnią (C)

Table 2. Lung function and blood gases in hypercapnic (A and B) and normocapnic OSA patients (C)

| % w. nal. (% predicted) | A | B | C |
|-------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| VC | 87,0±10,8 | 72,9±12,7*** | 104,1±14,1 |
| FEV ₁ %VC _{max} | 79,5±3,8 | 64,6±12,6*** | 79,4±6,0 |
| FEV ₁ | 85,5±11,2 | 59,0±14,6*** | 102,9±14,7 |
| FEF 50 | 84,3±24,5 | 40,7±20,3*** | 94,2±26,0 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 51,5±3,2*** | 53,2±4,4*** | 38,9±3,0 |
| PaO ₂ (mmHg) | 57,0±6,8*** | 54,9±6,1*** | 78,8±8,1 |
| pH | 7,395±0,033 | 7,384±0,033 | 7,400±0,028 |
| HCO ₃ | 30,6±1,6*** | 30,8±1,6*** | 23,9±2,6 |

VC – pojemność życiowa / VC – vital capacity

FEV₁%VC_{max} – wskaźnik Tiffenau / FEV₁%VC_{max} – Tiffenau index

FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa / FEV₁ – forced expiratory volume in 1s

FEF50 – natężony przepływ wydechowy dla VC 50% /

FEF50 – forced expiratory flow for VC 50% expired

Wskaźniki czynności płuc porównano między grupami B i C. Dodatkowo wartości gazów krwi w grupach A i B porównano z grupą C / Lung function indices were compared between group B and C. Additionally blood gases in groups A and B were compared with group C

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

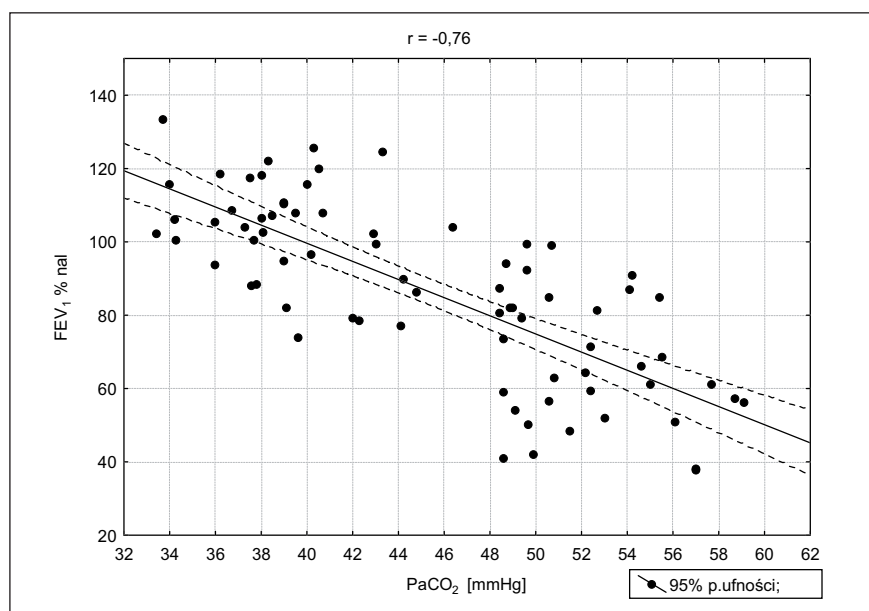
Polisomnografia

Przeprowadzone u wszystkich chorych badanie polisomnograficzne potwierdziło rozpoznanie choroby. Wskaźnik AHI we wszystkich grupach był podwyższony i wynosił średnio 52,5 ± 24,2 na godzinę snu. W obydwu grupach chorych z hiperkapnią stwierdzano w czasie snu znamienne niższe wartości średniej saturacji oraz dłuższy czas snu w okresie niedotlenienia (SaO₂ < 90%) niż u chorych z normokapnią (tab. 1). W uzyskanych wynikach zwraca uwagę, że w obu grupach chorych na OBS z hiperkapnią stopień zaburzeń utlenowania w trakcie snu był podobny i jednocześnie znacząco różniący się od chorych z normokapnią. W całej analizowanej grupie chorych wykazano znamienne korelację pomiędzy średnim utlenowaniem krwi w czasie snu a spoczynkowym ciśnieniem parcjalnym CO₂ we krwi (r = -0,66). Analogiczna korelacja z T90 była nieco słabsza (r = -0,57).

Odpowiedzi oddechowe na stymulację hiperkapniczną

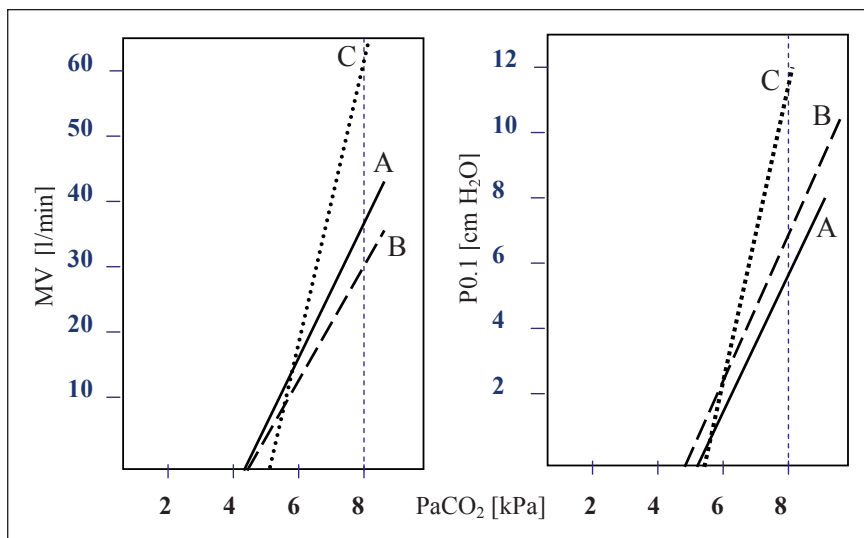
Ocena odpowiedzi oddechowych na CO₂ w trakcie testu oddychania zwrotnego i porównanie otrzymanych wyników potwierdziły występowanie zdecydowanych różnic między chorymi na OBS z przewlekłą hiperkapnią a chorymi z normokapnią. Chorych w grupach A i B, mimo istotnej różnicy w zakresie rezerw wentylacyjnych, wynikających ze współistnienia POChP w grupie B, cechowały porównywalne odpowiedzi wentylacyjne i ciśnienia okluzji. Były one jednak znamienne niższe od wartości uzyskanych w grupie chorych na OBS z normokapnią (ryc. 2).

Wielkość odpowiedzi wentylacyjnej u chorych hiperkapnicznych korelowała z masą ciała (r = 0,44;



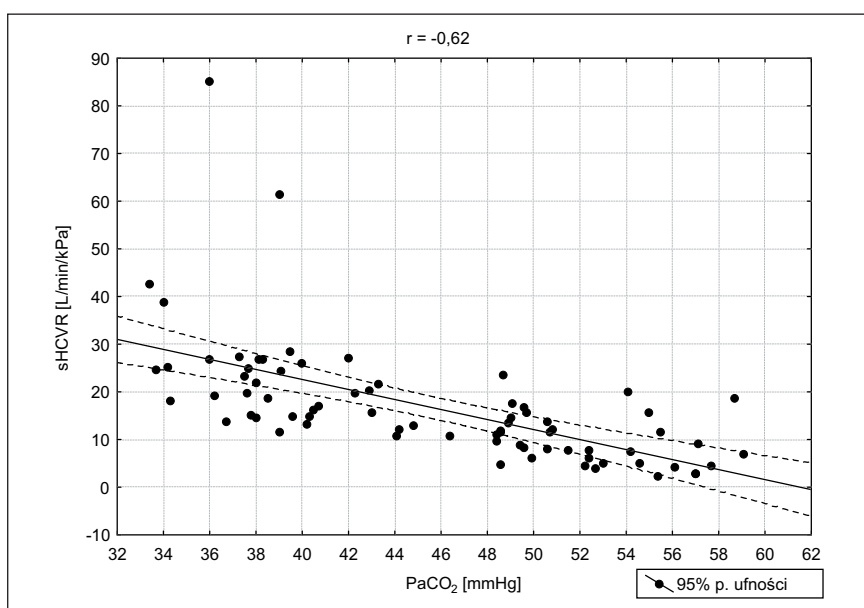
Rycina 1. Zależność między wskaźnikiem FEV₁ % wartości należnej a ciśnieniem parcjalnym dwutlenku węgla w arterializowanej krwi kapilarnej u chorych na obturacyjny bezdech senny (r = -0,75; p < 0,05)

Figure 1. Relation between FEV₁ % of predicted value and partial pressure of CO₂ in arterialized capillary blood in patients with obstructive sleep apnea (r = -0.76, p < 0.05)



Rycina 2. Odpowiedzi wentylacyjne i ciśnienia okluzji na narastającą hiperkapnię u hiperkapnicznych chorych na OBS (grupy A i B) i u chorych z OBS i normokapnią (grupa C)

Figure 2. Respiratory responses (ventilatory and mouth occlusion pressure P0.1) during hypercapnic stimulation in hypercapnic OSA patients (groups A and B) and in normocapnic OSA patients



Rycina 3. Zależność między wielkością odpowiedzi wentylacyjnej na CO_2 (sHCVR) a ciśnieniem parcjalnym dwutlenku węgla w arterializowanej krwi kapilarnej u chorych na obturacyjny bezdech senny ($r = -0,62$; $p < 0,05$)

Figure 3. Relation between slope of ventilatory response during hypercapnic stimulation (sHCVR) and partial pressure of CO_2 in arterialized capillary blood in patients with obstructive sleep apnea ($r = -0,62$, $p < 0,05$)

$p < 0,05$), wskaźnikami czynności płuc (FEV_1 w % wartości należnej; $r = 0,43$) i nieco słabiej z wartością ciśnienia parcjalnego CO_2 .

W całej grupie chorych na OBS wielkość odpowiedzi wentylacyjnej korelowała ze wskaźnikami czynności płuc: pojemnością życiową $r = 0,54$; $p < 0,05$) i FEV_1 % w. nal. ($r = 0,50$; $p < 0,05$) oraz ze wskaźnikami utlenowania krwi w czasie snu i w czasie czuwania (T90 , SaO_2 średnie i minimalne, PaO_2). Wykazano także znamiennej ujemną korelację między wielkością odpowiedzi wentylacyjnej na CO_2 (sHCVR) a wartością PaCO_2 ($r = -0,62$; $p < 0,01$) (ryc. 3).

Nieco słabszą, ale znamiennej korelację wykazano dla wentylacji minutowej w punkcie 8 kPa PET_{CO_2} ($r = -0,53$) i odpowiedzi ciśnienia okluzyjnego ($r = -0,41$). Szczegółowe dane odpowiedzi oddychowych na CO_2 w teście oddychania zwrotnego przedstawiono w tabeli 3.

Dyskusja

Problem niewydolności oddychania u chorych na OBS jest ciągle kwestią otwartą, a dyskusje nad przyczynami retencji dwutlenku węgla u tych osób nie przynoszą jednoznacznego rozwiązania problemu. Z danych piśmiennictwa wynika, że częstość samoistnej hiperkapni u chorych na OBS jest różna i wynosi od 11% [4] do 36–38% [5,14], a nawet 42% [1]. W populacji chorych na OBS badanych w Instytucie Gruźlicy częstość hiperkapnii nie została dotychczas oceniona. Wśród przyczyn przewlekłej hiperkapnii rozważa się między innymi zaburzenia kontroli oddychania i wpływ upośledzonej czynności płuc.

Chorzy na obturacyjny bezdech senny bez towarzyszących innych chorób układu oddechowego mają najczęściej prawidłową czynność płuc. Pacjenci, u których z OBS współistnieje POChP, mają

Tabela 3. Odpowiedzi oddechowe (wentylacji i P0.1) na stymulację hiperkapniczną w grupach chorych na OBS z hiperkapnią (A i B) i z normokapnią (C)**Table 3.** Respiratory responses (ventilatory and mouth occlusion pressure P0.1) during hypercapnic stimulation in hypercapnic OSA patients (A and B) and normocapnic OSA (C)

| | A | B | C |
|---|------------|------------|-----------|
| $\Delta V/\Delta PCO_2$ (l/min/kPa) | 10,6±4,6* | 9,5±5,6* | 23,3±14,0 |
| Intercept (kPa) | 4,3±1,1* | 4,3±1,3* | 5,3±0,7 |
| V 8kPa (l/min) | 37,5±15,9* | 32,6±17,6* | 65,1±43,1 |
| $\Delta P0.1/\Delta PCO_2$ (cm H ₂ O/kPa) | 1,8±0,9* | 2,1±1,2* | 4,7±3,4 |
| Intercept (kPa) | 5,3±3,6 | 4,7±1,9 | 5,5±1,0 |
| P0.1 8 kPa (cm H ₂ O) | 5,7±1,7 | 6,4±4,0* | 11,4±9,7 |

$\Delta V/\Delta PCO_2$ – slope odpowiedzi wentylacyjnej na CO₂ /
 $\Delta V/\Delta PCO_2$ – slope of ventilatory response to CO₂
 V 8kPa – wentylacja w punkcie 8 kPa PEtCO₂ /
 V 8kPa – ventilation at 8 kPa of end-tidal CO₂ tension
 $\Delta P0.1/\Delta PCO_2$ – slope odpowiedzi ciśnienia okluzji na CO₂ /
 $\Delta P0.1/\Delta PCO_2$ – slope of mouth occlusion pressure response to CO₂
 P0.1 8kPa – ciśnienie okluzji w punkcie 8 kPa PEtCO₂ /
 P0.1 8kPa – mouth occlusion pressure response at 8 kPa of
 end-tidal CO₂ tension
 Intercept – punkt przecięcia linii odpowiedzi z osią PEtCO₂ /
 Intercept – point of crossing slope lines with PEtCO₂ axis
 Grupy A i B były porównane z grupą C /
 Groups A and B were compared with group C
 *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

upośledzone rezerwy wentylacyjne. To skojarzenie dwóch chorób, szacowane przez badaczy francuskich na 11% [15], okazuje się być najczęstszą przyczyną hiperkapni u chorych na OBS i jednym z istotnych czynników predysponujących do rozwoju niewydolności oddychania [2,6]. Większość z tych pacjentów wykazuje obniżoną odpowiedź na bodziec hiperkapniczny. Wydaje się, że główną przyczyną tego zjawiska jest ograniczona możliwość zwiększenia wentylacji w czasie testu chemicznej stymulacji oddychania przy istnieniu obturacji oskrzeli. Ocenę chemicznej kontroli oddychania u chorych z tym zespołem przedstawiono uprzednio w badaniach własnych [16].

O wiele trudniej jest wyjaśnić przyczyny występowania hiperkapni u chorych z tak zwanym czystym OBS, bez cech obturacji w drogach oddechowych. W odniesieniu do tej grupy chorych rozważa się rolę upośledzonej kontroli oddychania i otyłości. Z danych piśmiennictwa i badań własnych wiadomo, że u normokapniczych chorych na OBS odpowiedzi oddechowe w czasie stymulacji hiperkapnicznej są prawidłowe, podobne do uzyskanych

u osób zdrowych z nadwagą [17–20]. U chorych na OBS z przewlekłą hiperkapnią stwierdzano natomiast obniżone odpowiedzi na stymulację dwutlenkiem węgla [17,19,21]. Podobne wyniki otrzymano w niniejszej pracy. Obniżone odpowiedzi na CO₂ występowały zarówno u chorych na OBS z zespołem nakładania, jak i z tak zwaną samoistną hiperkapnią.

U chorych na OBS z samoistną hiperkapnią szczególnie rolę może odgrywać obniżony napęd nerwowo-mięśniowy [22–25]. Nie jest do końca wyjaśnione, czy wspomniane obniżenie napędu chemicznego jest pierwotne czy też wtórne w następstwie bezdechów sennych [26]. Za pierwotnym obniżeniem napędu przemawiają badania El Bayadi i wsp. [25], oceniające rodzinne występowanie OBS. Autorzy ci stwierdzili, że zarówno zaburzenia chemicznej kontroli oddychania, jak i nieprawidłowe wymiary struktur anatomicznych nosogardzieli u osobników z prawidłową lub nieco zwiększoną masą ciała mogą być przyczyną rodzinnego występowania tej choroby. Sądzą także, że nieprawidłowa kontrola oddychania w zakresie odpowiedzi oddechowych na hipoksję jest jedną z pierwotnych, genetycznie uwarunkowanych przyczyn tej choroby. Także według badaczy japońskich obniżone odpowiedzi wentylacyjne na hiperkapnię i hipoksję mogą przyczyniać się do retencji CO₂ [14].

Według innych autorów zaburzenia kontroli oddychania w przebiegu OBS są następstwem tej choroby [17,19,21,24]. Przemawia za tym poprawa odpowiedzi wentylacyjnej na CO₂ po stosowaniu leczenia CPAP, występująca zwłaszcza u chorych z hiperkapnią. Wyraża się to zwiększeniem wielkości odpowiedzi wentylacyjnej i ciśnienia okluzji [19,24,27,28] lub znacznym przesunięciem w lewo krzywej odpowiedzi na CO₂, co oznacza poprawę progu pobudliwości układu kontroli oddychania [21]. Wykazano również, że zabieg tracheotomii wykonywany leczniczo u chorych na OBS z hiperkapnią wpływał na poprawę upośledzonych uprzednio odpowiedzi na stymulację CO₂ [29]. Fakt ten przemawia także za tym, że w przebiegu OBS zaburzenia kontroli oddychania są następstwem tej choroby.

Przyczynami upośledzenia odpowiedzi na CO₂ u chorych na OBS może być przestawienie się i adaptacja centralnych chemoreceptorów w następstwie powtarzających się bezdechów sennych oraz rozwijająca się hipoksemia i hiperkapnia [5,24]. Przewlekła hiperkapnia zmienia wrażliwość i aktywność centralnych i obwodowych chemoreceptorów układu kontroli oddychania, a tym samym wpływa na charakter odpowiedzi oddechowych na stymulację dwutlenkiem węgla. Uważa się także, że podwyższone stężenie dwuwęglanów we krwi i płynie móz-

gowo-rdzeniowym obniża czułość ośrodków oddechowych na CO_2 i w ten sposób zmniejsza wielkość odpowiedzi oddechowej na CO_2 u osób z hiperkapnią [30]. W prezentowanej pracy stwierdzono znamiennej negatywną korelację między wielkością odpowiedzi wentylacyjnej na CO_2 a poziomem dwuwęglanów w surowicy krwi ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Bierze się także pod uwagę wpływ hipoksji na syntezę i przemianę neurotransmiterów, co może wpływać na reaktywność chemoreceptorów. Z badań Sullivana i wsp. wynika, że istotnym czynnikiem wpływającym na powstawanie dziennej hiperkapnii chorych na OBS może być także upośledzenie odruchów z kłębka szyjnego [31].

Ostatnio opublikowane badania donoszą, że częstość hiperkapnii u chorych na OBS wzrasta proporcjonalnie do zwiększającej się masy ciała i jest największa (ok. 25%) w grupie chorych z otyłością olbrzymią, gdzie wskaźnik masy ciała BMI jest wyższy od 40 kg/m^2 [4,7]. Na istotną rolę otyłości zwracali uwagę już Bradley, Leech i Lopata [2,5,32]. Otyłość, która jest charakterystyczną cechą tego zespołu, może powodować pewne ograniczenia sprawności wentylacyjnej płuc, najczęściej wyrażone obniżeniem wskaźników objętościowych [33,34]. W skrajnych przypadkach może to prowadzić do niewydolności oddychania w przebiegu zespołu hipowentylacji otyłych [7,14,35,36]. Ostatnio autorzy francuscy, na podstawie oceny dużej grupy chorych, wnioskują, że występowanie hiperkapnii koreluje ze stopniem otyłości (BMI), obniżoną wartością wskaźników pojemnościowych i ciśnienia parcjalnego PaO_2 w czasie czuwania [7]. Podobne wyniki stwierdzono w obecnej pracy, gdzie wykazano znamiennej korelację hiperkapnii ze wskaźnikiem masy ciała (BMI $r = 0,48$). Resta i wsp. wykazali, że chorzy na OBS z otyłością olbrzymią i przewlekłą hiperkapnią charakteryzowali się obniżonymi wskaźnikami pojemnościowymi, znacząco wyższym wskaźnikiem zaburzeń oddychania w czasie snu i bardziej nasilonymi cechami niedotlenienia nocnego niż chorzy na OBS z normokapnią [4]. W badaniach Akashiby nie stwierdzono bezpośredniej korelacji między wskaźnikiem masy ciała a PaCO_2 , chociaż z drugiej strony chorzy z hiperkapnią byli zdecydowanie bardziej otyli [14].

Warto podkreślić, że Laaban i wsp. mieli jednak kilku chorych z hiperkapnią bez otyłości, co nakazuje szukanie innych, dodatkowych przyczyn retencji CO_2 . Bierze się tu pod uwagę zmęczenie przepony, wtórne do powtarzających się wysiłków wdechowych w czasie obturacyjnych bezdechów sennych, brak wyrównawczej hiperwentylacji po okresie bezdechu (upośledzenie *big breath phenomenon*) [17,37] oraz znaczne zmniejszenie światła górnych dróg oddechowych.

Czy jest możliwe zatem jednoznaczne określenie czynnika predysponującego chorych na obturacyjny bezdech senny do rozwoju hiperkapnii?

Z dotychczasowych badań i doniesień literatury wynika, że jest to mechanizm wieloczynnikowy. Bez wątplenia wydaje się, że współistnienie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i OBS jest jednym z głównych czynników ryzyka niewydolności oddychania u tych chorych. We wspomnianej pracy japońskiej [14] oceniono występowanie hiperkapnii u 55 chorych na OBS, bez cech współistniejącej obturacji. Dzięki zastosowaniu analizy wieloczynnikowej regresji wykazano, że nocna desaturacja i stopień obniżenia pojemności życiowej (VC%) wywierają znaczny wpływ na powstawanie hiperkapnii u otyłych chorych na OBS.

Predyspozycja do rozwoju przewlekłej hiperkapnii może być związana z ciężkością niedotlenienia w czasie snu. Także obniżenie wrażliwości chemoreceptorów i zmniejszenie odpowiedzi oddechowych na dwutlenek węgla odgrywa istotną rolę sprzyjającą retencji CO_2 . Kolejnym ważnym czynnikiem ryzyka jest otyłość i wtórne do niej zaburzenia czynności płuc, dotyczące głównie ograniczenia wskaźników pojemnościowych, a także upośledzenie rezerw wentylacyjnych, związane ze współistnieniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza wieloczynnikowa, przeprowadzona w całej zbadanej przez nas grupie chorych na OBS, wykazała, że wielkość napędu hiperkapnicznego, wskaźnik masy ciała (BMI), stopień niedotlenienia w czasie snu i wskaźniki czynności płuc najlepiej opisują predyspozycję do hiperkapnicznej niewydolności oddychania. Wykazano, że wspomniane czynniki są odpowiedzialne za 72% zmienności ciśnienia parcjalnego CO_2 . Według Hana i Akashiby zmniejszona chemowrażliwość, niezależnie od otyłości i wskaźnika AHI, przyczynia się do retencji dwutlenku węgla u części chorych na OBS [14,24]. Wyniki uzyskane w przedstawianej pracy potwierdzają tę hipotezę.

Wnioski

1. Chorzy na przewlekły obturacyjny bezdech senny ze współistniejącą hiperkapnią charakteryzują się obniżonymi odpowiedziami oddechowymi na stymulację hiperkapniczną w porównaniu z chorymi z normokapnią. Wydaje się, że u chorych z samoistną hiperkapnią było to następstwem zmniejszonej chemowrażliwości ośrodków oddechowych na stymulację CO_2 i współistniejącej otyłości olbrzymiej.
2. W grupie chorych z tak zwanym zespołem nakładania (OBS i POChP) główną przyczyną obniżonych odpowiedzi było ograniczenie

przepływu powietrza w drogach oddechowych.

3. W całej badanej grupie chorych na OBS (z normo- i hiperkapnią) ciśnienie parcjalne CO₂ we krwi zależało od stopnia zaburzeń wskaźni-

ków spirometrycznych, stopnia niedotlenienia w czasie snu i wielkości odpowiedzi oddechowych na stymulację hiperkapniczną. Występowanie hiperkapni korelowało także ze wskaźnikiem masy ciała.

Piśmiennictwo

1. Krieger J, Sforza E, Aprill M i wsp. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729–737.
2. Bradley TD, Rutherford R, Lue F i wsp. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:920–924.
3. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Bonfitto P i wsp. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome. *Neth J Med* 2000;56:215–222.
4. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Bonfitto P i wsp. Prevalence and mechanisms of diurnal hypercapnia in a sample of morbidly obese subjects with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2000;94:240–246.
5. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987;92:807–813.
6. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Brindicci C i wsp. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. *Sleep Breath* 2002;6:11–18.
7. Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005;127:710–715.
8. Javaheri S, Colangelo G, Lacey W i wsp. Chronic hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep* 1994;17:416–423.
9. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ i wsp. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975;59:343–348.
10. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, National Institutes of Health 1968.
11. Koziorowski A, Radwan L, Maszczyk Z i wsp. Nowy skomputeryzowany system pomiarowy do klinicznych badań regulacji oddychania. *Pneumonol Alergol Pol* 1995;63:645–651.
12. Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967;16:20–32.
13. Koziorowski A. Badania regulacji oddychania u ludzi. Cz I. Odpowiedź oddechowa na dwutlenek węgla podczas oddychania zwrótnego u zdrowych osób. *Pneumonol Pol* 1979;47:680–687.
14. Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N i wsp. Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;121:415–421.
15. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J i wsp. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82–86.
16. Radwan L, Maszczyk Z, Koziorowski A i wsp. Control of breathing in obstructive sleep apnoea and in patients with the overlap syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:542–545.
17. Garay SM, Rapoport D, Sorkin B i wsp. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:451–457.
18. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Tellis CJ. Control of breathing in obstructive sleep apnea. *Chest* 1984;85:174–180.
19. Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:2005–2010.
20. Radwan L, Maszczyk Z, Koziej M i wsp. Respiratory responses to chemical stimulation in patients with obstructive sleep apnoea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:96–100.
21. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:144–147.
22. Radwan L, Plywaczewski R, Franczuk M i wsp. Respiratory responses to chemical stimulation in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Eur Respir J* 2001;18(supl. 33):334.
23. Radwan L, Plywaczewski R, Franczuk M i wsp. Chemiczna regulacja oddychania u normokapnicznych i hiperkapnicznych chorych na obturacyjny bezdech senny (OBS). *Pneumonol Alergol Pol* 2001;69:433–434.
24. Han F, Chen E, Wei H i wsp. Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2001;119:1814–1819.
25. el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV i wsp. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest* 1990;98:554–559.
26. McNicholas WT, Bowes G, Zamel N i wsp. Impaired detection of added inspiratory resistance in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:45–48.
27. Strohl KP, Novak RD, Singer W i wsp. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994;17:614–618.
28. Perez T, Didier A, Doyon B i wsp. Improvement in daytime ventilatory responses to CO₂ with or without inspiratory load after CPAP therapy for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Respir J* 1991;4:585.
29. Guilleminault C, Cumiskey J. Progressive improvement of apnea index and ventilatory response to CO₂ after tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:14–20.
30. Heinemann HO, Goldring RM. Bicarbonate and the regulation of ventilation. *Am J Med* 1974;57:361–370.
31. Sullivan CE, Grunstein RR, Marrone O i wsp. Sleep apnea – pathophysiology: upper airway and control of breathing. W: Guilleminault C, Partinen M (red). *Obstructive Sleep apnea Syndrome*. Raven Press, New York;1990:49–69.
32. Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640–645.
33. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest* 1997;111:891–898.
34. Li AM, Chan D, Wong E i wsp. The effects of obesity on pulmonary function. *Arch Dis Child* 2003;88:361–363.

35. Zieliński J i wsp. Zespół otyłości i hipowentylacji. In: PZWL, ed. Zaburzenia oddychania w czasie snu. Warszawa 2005.

36. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA i wsp. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in mode-

rately obese patients with sleep apnea. Chest 1993;103: 1325–1329.

37. Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1986;134:555–558.

Wpłynęła: 19.07.2006 r.

Adres: Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa